

# **6-HETEROARYLPYRIMIDINE DERIVATIVE AND DRUG COMPOSITION CONTAINING THE SAME**

Publication number: JP2001199982 (A)

Publication date: 2001-07-24

Inventor(s): MURATA KOYA; KONDO MASAKI; FURUKAWA KIYOSHI; OKA MAKOTO +

Applicant(s): DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO +

Classification:

- International: A61K31/506; A61P25/00; A61P25/08; A61P25/22; A61P25/24; A61P43/00; C07D401/04; C07D403/04; C07D405/04; C07D405/14; C07D409/04; C07D409/14; C07D413/14; A61K31/506; A61P25/00; A61P43/00; C07D401/00; C07D403/00; C07D405/00; C07D409/00; C07D413/00; (IPC1-7): A61K31/506; A61P25/00; A61P25/08; A61P25/22; A61P25/24; A61P43/00; C07D401/04; C07D403/04; C07D405/04; C07D409/04; C07D409/14; C07D413/14

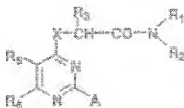
- European:

Application number: JP20000005585 20000114

Priority number(s): JP20000005585 20000114

## **Abstract of JP 2001199982 (A)**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain a compound selectively acting on a 5-HT<sub>2A</sub> receptor and useful as a treating agent and a preventing agent for central diseases such as anxiety-associated diseases, depression and epilepsy. **SOLUTION:** A 6-heteroarylpyrimidine derivative of the formula (wherein, X is O or NR<sup>4</sup>; R<sup>1</sup> is hydrogen, a lower alkyl or the like; R<sup>2</sup> is a lower alkyl, a (substituted) phenyl or the like; R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> are same to or different from each other, and each hydrogen or a lower alkyl; R<sup>5</sup> is hydrogen, a halogen or the like; R<sup>6</sup> is a (substituted) heteroaryl; A is a (substituted) phenyl or a (substituted) heterocaryl) or its physiologically permissible acid-addition salt, and a compound of the formula, and a drug composition containing a compound of the formula.



Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19) 日本特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-19982

(P2001-19982A)

(43) 公開日 平成13年7月24日 (2001.7.24)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別番号	F I	特許庁 (参考)
C 0 7 D 401/04		C 0 7 D 401/04	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/506		A 6 1 K 31/506	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/00		A 6 1 P 25/00	
25/08		25/08	
25/22		25/22	
審査請求 本請求 請求項の数 2 O L (全 12 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-5585 (P2000-5585)

(22) 出願日 平成12年1月14日 (2000.1.14)

(71) 出願人 090092012

大日本製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道徳町2丁目6番8号

(72) 発明者 村田 昇哉

大阪府大阪市南区なぎさ町3番1-1009号

(72) 発明者 近藤 勝紀

大阪府吹田市岸部中1丁目6番5-102号

(72) 発明者 古川 清

滋賀県滋賀郡志賀町小野水明2丁目12番地4

(74) 代理人 10009201

弁理士 吉岡 拓之

最終頁に続く

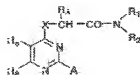
(54) 【発明の名称】 6-ヘテロアリールビリミジン誘導体及びそれを含有する医薬組成物

(57) 【要約】

【課題】 BZω<sub>3</sub> 受容体に選択的に作用し、不安眠症疾患、うつ病、てんかんなどの中枢性疾患治療薬及び予防薬として有用な化合物の提供。

【解決手段】 下記化1で表される6-ヘテロアリールビリミジン誘導体又はその生理的に許容される鹽付加塩及び化1の化合物を含有する医薬組成物。

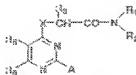
【化1】



(式中、Xは-O-又は-NR<sub>15</sub>-を、R<sub>1</sub>は水素原子、低級アルキル基等を、R<sub>2</sub>は低級アルキル基、非置換又は置換フェニル基等を、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を、R<sub>5</sub>は水素原子、ハロゲン原子等を、R<sub>6</sub>は非置換もしくは置換ヘテロアリール基を、Aは非置換もしくは置換フェニル基又は非置換もしくは置換ヘテロアリール基を意味する。)

## 【特許制度の概略】

【請求項1】 下記化1で表される6-ヘテロアリアル  
ヒリミジン誘導体又はその生理的に許容される酸付加  
塩



式中、Rは—O—又は—N(R<sub>1</sub>)—を意味し、R<sub>1</sub>は水素原子、低級アルキル基、低級アラルケル基又はシクロアルキル、低級アルキル基を意味し、R<sub>2</sub>は低級アルキル基、シクロアルキル基、非置換もしくは置換フェニル基（供体）アルキル基、置換もしくは不置換フェニル基又は不置換もしくは置換テトラアルキル基を意味し、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は同一又は異なるで、それぞれ水素原子又は低級アルキル基を意味し、R<sub>5</sub>は水素原子、低級アルキル基又は高シロゲン原子を意味し、R<sub>6</sub>は非置換もしくは置換テトラアルキル基を意味し、R<sub>7</sub>は非置換もしくは置換テトラアルキル基又は置換芳香族基を意味し、R<sub>8</sub>は非置換もしくは置換芳香族基を意味し。



(式中、R<sub>1</sub>は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、アミノ基、フェノールもしくは低級アルキルアミノ基、シアノ基又はニトロ基を意味し、R<sub>2</sub>は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を意味する。)

【請求項2】 請求項1記載の6-ヘテロアリアルピリジン誘導体又はその生體的に許容される酸付加塩を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

100012

【発明の属する技術分野】本発明は、本模型ペンゾジアセリン-受容体に選択的に作用する新規なヘテロアリアル-ピリミジン誘導体、更に詳しくは、ピリミジン環の1位に2-アミノ-2-ピリジンメチル部分又は2-オキシ-2-ピリジンメチル部分を、ピリミジン環の2位にフェニル基又はヘテロアリアル基を有するヘテロアリアル-ピリミジン誘導体及びそれを含む医薬組成物に関する。

[0002]

【従来の技術】ヒトを含む哺乳類の組織には、3つのベンゾジアゼピン（以下、「BZ」と略記することもある）認識部位があり、それぞれ「中脳型（ $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ ）」及び「末梢型（ $\alpha_3$ ）」ベンゾジアゼピン受容体と称されている（以下、それぞれ「BZの $\alpha_1$ 受容体」、「BZの $\alpha_2$ 受容体」及び「BZの $\alpha_3$ 受容体」と称

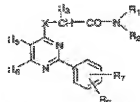
することもある)。このうち末梢型は又2型(骨髄、中  
脳、末梢の神経や腎臓、肝臓、脾臓、心臓等)に広  
く分布しており、特に副腎や睾丸等の内分泌系臓器と  
関連組織、リンパ球、マクロファージ、血小板等の生体反  
応や免疫機構に深く関係する細胞に高濃度で存在することから、  
最近その生理的役割への関心が注目されている。一方、  
脳ではグリア細胞のミトコンドリア膜に多く存在し、  
ミトコンドリアのミトフンドリ膜内への取り込みを  
阻害し、フレグメンノンを経てニューロステロイドと  
称されるプロゲステロンやアンドロゲン、エストロン等  
の生合成経路に影響を与えると考えられている。従って、  
末梢型は2型受容体を介すると、脳内でのニューロステ  
ロイドの生成が促進され、これらのステロイドが「ア  
ロメラン」(以下、(A)B(A)と表記することもある)  
はD2受容体、C1イオンチャネル調節体上に存在す  
るニューロステロイド認識部位(B2受容体とは異な  
る部位)に結合してC1イオンチャネル開口過程に影響  
を与えると考えられている(Jones et al., J. Pharmacol.  
Exp. Ther., 262, 917-920, 1992参照)。

【0003】非BZ骨格を有し、本構型BZ受容体に対して選択的に親和性を示す化合物は、特開昭58-201756号公報で報告されて以来、特許出願等（特開昭62-59466号公報、特開平2-32058号公報等）において相当数報告されている。しかし、医薬品として実用化されている化合物はない。

【0004】WO96/32383号公報および特開平10-130150公報には、下記化3で表される酢酸アミド誘導体がBZの受容体に選択的に作用すると共に抗不安作用や抗リウマチ作用を有し、不安関連疾患や免疫疾患の治療に使用できると記載されている。

[0005]

【例3】



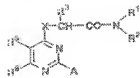
[1006]式中、Xは $\text{-O-}$ または $\text{-NR}_2$ を意味し、 $\text{R}_1$ は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基またはシクロアルキル(低級)アルキル基を意味し、 $\text{R}_2$ は低級アルキル基、シクロアルキル基、非置換もしくは置換フェニル基、非置換もしくは置換アセニル(低級)アルキル基等を意味し、 $\text{R}_3$ は水素原子、低級アルキル基またはトリロキシ(低級)アルキル基を意味し、 $\text{R}_4$ は水素原子、低級アルキル基等を意味し、 $\text{R}_5$ は水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子等を意味し、 $\text{R}_6$ は水素原子、低級アルキル基、トリフルオロメチル基または置換置もしくは置換フェニル基を意味するか、或いは他のおよび、は、適宜に $(\text{CH}_2)_n$ 。(ここにおい

て、nは3、4、5または6を意味する)を形成し、R<sub>1</sub>は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基等を意味し、R<sub>2</sub>は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を意味する。

【0007】WO 98/09960号公報には、BZ 60受容体に選択的に作用する下記化式で表される酢酸アミド誘導体の記載されている。

【0008】

【化1】



【0009】(式中、Xは-O-または-NR<sub>1</sub>-を意味し、R<sub>1</sub>は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基またはシクロアルキル(低級)アルキル基を意味し、R<sub>2</sub>は低級アルキル基、シクロアルキル基、非置換もしくは置換フェニル基、非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基等を意味し、R<sup>3</sup>は水素原子、低級アルキル基またはヒドロキシ(低級)アルキル基を意味し、R<sup>4</sup>は水素原子、低級アルキル基を意味し、R<sup>5</sup>は水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子等を意味し、R<sup>6</sup>は水素原子、低級アルキル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、ヒドロキシ(低級)アルキル基等を意味するか、或いはR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>と一緒に(=C(R<sup>6</sup>))<sub>2</sub>。(ここにいて、nは3、4、5または6を意味する)を形成してもよく、Aは非置換もしくは置換ヘテロアリール基等を意味する。]

【0010】上記化式及び化4の化合物は、ピリミジン環の6位にヘテロアリール基を有していない点で従記式(1)の化合物と異なる。

【0011】

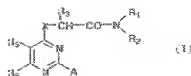
【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、BZ 60受容体に選択的かつ強力に作用する化合物を得るべく鋭意研究を重ねた結果、従記式(1)で表される6-ヘテロアリールピリミジン誘導体がこの目的に合致することを見出し、本発明を完成した。

【0012】

【課題を解決するための手段】本発明によれば、下記式(1)で表される6-ヘテロアリールピリミジン誘導体及びその生理的に許容される酸付加塩並びにそれを含む医薬組成物が提供される。

【0013】

【化1】



【0014】(式中、Xは-O-または-NR<sub>1</sub>-を意味し、R<sub>1</sub>は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基又はシクロアルキル(低級)アルキル基を意味し、R<sub>2</sub>は低級アルキル基、シクロアルキル基、非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基、非置換もしくは置換フェニル基又は非置換もしくは置換ヘテロアリール基を意味し、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は同一又は異なる、それぞれ水素原子又は低級アルキル基を意味し、R<sub>5</sub>は水素原子、低級アルキル基又はハロゲン原子を意味し、R<sub>6</sub>は非置換もしくは置換ヘテロアリール基を意味し、Aは非置換もしくは置換ヘテロアリール基又は下記化式で表される基を意味し。

【0015】

【化6】



【0016】(式中、R<sub>1</sub>は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、アミノ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、シアノ基又はニトロ基を意味し、R<sub>2</sub>は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を意味する。)

【0017】式(1)で表される化合物の生理的に許容される酸付加塩とは、酸付加塩を形成し得るに十分な塩基度を有する場合の式(1)の化合物の生理的に許容される酸付加塩を意味し、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩及びマレイン酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、安息香酸塩、メクスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。式(1)で表される化合物及びその酸付加塩は水和物及び/又は溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物及び/又は溶媒和物も本発明の化合物に含まれる。

【0018】式(1)の化合物は、場合により1個以上の不斉炭素原子を有し、また幾何異性を生ずることがある。従って、式(1)の化合物は、場合により2種以上の立体異性体の形で存在し得る。これらの立体異性体、その混合物及びラセミ体は本発明の化合物に含まれる。

【0019】本明細書における用語を以下に説明する。【0020】低級アルキル基及び低級アルケニル部分は、特に限らない限り炭素原子数1〜6のものを意味し、直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよい。「低級アルキル基」の具体例としては、メチル、エチル、プロピル、イ

ゾプロビル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシルが挙げられる。 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 及び $R_8$ の低級アルキル基としては炭素原子数1~4のものが好ましく、「低級アルコキシ基」の具体例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシが挙げられる。「低級アルケニル基」とは、1~2位間以外に「重結合を1個有する炭素原子数3~6のもの」を意味し、例えばアリル、2-プロペニルが挙げられる。「シクロアルキル基」とは炭素原子数3~8のものを意味し、具体例としてはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプタール、シクロオクタールが挙げられる。「シクロアルキル(低級)アルキル基」とは、上記「シクロアルキル基」が置換している炭素原子数1~4のアルキル基を意味し、例えばシクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルが挙げられる。「ハロゲン原子」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。

【0021】「非置換もしくは置換フェニル基」とは、ハロゲン原子、 $C_1$ ~ $C_9$ アルキル、 $C_1$ ~ $C_9$ アルコキシ、トリフルオロメチル、アミノ、モノもしくはジ( $C_1$ ~ $C_9$ )アルキルアミノ、シアノ及びニトロから選ばれる1個又は2個で置換されているフェニル基を意味し、例えばフェニル；2-、3-又は4-クロロフェニル；2-、3-又は4-メトロフェニル；2-、3-又は4-メチルフェニル；2-、3-又は4-メトキシフェニル；2-、3-又は4-トリフルオロメチルフェニル；2-、3-又は4-アミノフェニル；2-、3-又は4-メチルアミノフェニル；2-、3-又は4-シアノフェニル；2-、3-又は4-ニトロフェニルが挙げられる。

【0022】「非置換もしくは置換フェニル(低級)アルキル基」とは、「非置換もしくは置換フェニル基」が置換している炭素原子数1~4のアルキル基を意味し、例えばベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フルオロフェニルメチル、4-クロロフェニルメチルが挙げられる。

【0023】

【化7】



【0024】上記化7で表される基の具体例としては、上記「非置換もしくは置換フェニル基」の部分で列挙したものをそのまま挙げる事ができるが、好適な具体例としては、フェニル、4-又は3-クロロフェニル、4-又は3-メトロフェニル、4-又は3-フルオロフェニル、4-メトキシフェニルを挙げることができる。

【0025】「非置換もしくは置換ヘテロアリール基」とは、 $C_1$ ~ $C_9$ アルキル又はトリフルオロメチルで置換されていてもよい、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を少なくとも1個含む5員環ないし6員環の単環性ヘテロアリール基又は2員環ないし6員環の二環性ヘテロアリール基を意味し、例えば2-、3-又は4-ビリジール；2-又は3-チエニル；2-又は3-フリル；2-、4-又は5-イミダジール；2-又は3-ピリジン；1-ピラゾリル；2-イミダゾリル；2-チアゾリル；2-イソキサゾリル；5-メチル-2-ビリジール；キノリル；イソキノリルが挙げられる。

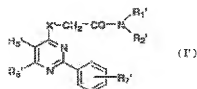
【0026】本発明の化合物のうち好適なものは、式(I)において $R_1$ が低級アルキル基であって、 $R_2$ が低級アルキル基、非置換もしくは置換フェニル基又は非置換もしくは置換ヘテロアリール基であり、A、X、 $R_3$ 、 $R_5$ 及び $R_6$ が前掲に同じものである化合物及びその生理的に許容される鹽付加物である。

【0027】本発明の化合物のうち更に好適なものは、式(I)において $R_1$ がメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基又はブチル基であり、 $R_2$ がプロピル基、イソプロピル基、ブチル基、フェニル基、ハロゲンもしくはメトキシで置換されたフェニル基、ビリジール基又はチアゾリル基であり、 $R_3$ が酸素原子であり、 $R_5$ がビリジール基、チエニル基又はフリル基であり、 $R_6$ 、A及びXが前掲に同じものである化合物及びその生理的に許容される鹽付加物である。

【0028】一般好適な化合物としては、式(I')で表される化合物及びその生理的に許容される鹽付加物が挙げられる。

【0029】

【化8】



【0030】式(8)中、 $X'$ はO又は $NR_4$ を意味し、 $R_1$ 'はメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基又はブチル基を意味し、 $R_2$ 'はプロピル基、イソプロピル基、ブチル基、フェニル基又はハロゲンもしくはメトキシで置換されたフェニル基を意味し、 $R_3$ 'は酸素原子、メチル基又はエチル基を意味し、 $R_5$ 'は酸素原子又はハロゲン原子を意味し、 $R_6$ 'はビリジール基、チエニル基又はフリル基を意味し、 $R_7$ 'は酸素原子、ハロゲン原子、メトキシ基、トリフルオロメチル基、アミノ基、シアノ基又はニトロ基を意味する。)本発明に含まれる化合物の具体例として、移記実施例の化合物に加えて下記化9で表される表1及び表2の化合

物及びその生理的に許容される酸付加塩が挙げられる。  
 【0031】なお、本明細書の表1及び表2並びに図記  
 参考例及び実施例において記載の簡略化のために、次の  
 ような略号を用いることもある。

【0032】

Me : メチル基、

Et : エチル基、

Pr : プロピル基、

i-Pr : イソプロピル基、

Bu : ブチル基、

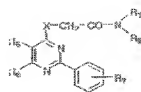
Ph : フェニル基。

【0033】従って、例えばPh-4-Cl は4-クロロフェ

ニル基を表す。

【0034】

【化9】



【0035】

【表1】

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>7</sub>	X
Et	Et	H	4-ピリジル	4-Cl	SH
Pr	Pr	H	2-ピリジル	4-OMe	NH
Pr	Pr	H	3-ピリジル	2-F	Ph
i-Pr	i-Pr	H	3-ピリジル	4-Cl	NH
Bu	Bu	H	3-ピリジル	3-Cl	NH
Bu	Bu	H	2-ピリジル	4-F	NH
Me	Ph	H	3-ピリジル	4-F	NH
Me	Ph	H	2-フリル	3-Cl	NH
Me	Ph-4-F	H	3-ピリジル	4-Cl	NH
Me	Ph-2-F	H	2-ピリジル	4-F	NH
Et	Ph	H	2-チエニル	4-Cl	NH
Et	Ph-4-Cl	H	3-ピリジル	3-Br	NH
Me	Ph-4-Cl	H	3-ピリジル	4-OMe	NH
Me	Ph-2-Cl	H	2-ピリジル	4-F	NH
Et	Et	H	3-ピリジル	4-Cl <sub>3</sub>	NH
Pr	Pr	H	4-ピリジル	4-Cl <sub>3</sub>	NH
Pr	Pr	H	2-フリル	4-Cl <sub>3</sub>	Ph
Pr	Pr	H	2-チエニル	4-Cl <sub>3</sub>	NH
Pr	Pr	Cl	4-ピリジル	H	NH
Me	Ph-4-Cl	Cl	3-ピリジル	H	NH
Pr	Pr	Cl	2-フリル	H	NH

【0036】

【表2】

表1の続き

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>7</sub>	X
Et	Et	H	2-ピリジル	3-Cl	O
Pr	Pr	H	3-ピリジル	4-Cl	O
i-Pr	i-Pr	H	2-ピリジル	4-F	O
Bu	Bu	H	3-ピリジル	4-OMe	O
Me	Ph	H	2-ピリジル	4-Cl	O

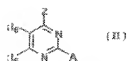
Me	Ph-4-Cl	H	3-ピリジル	4-F	O
Et	Ph	H	2-フリル	2-Cl	O
Et	Ph-4-Cl	H	2-チエニル	3-Br	O
Pr	Pr	Cl	3-ピリジル	H	O
Pr	Pr	Cl	3-フリル	H	O

【0037】本発明の化合物は、例えば以下の方法により製造することができる。

【0038】製法(II)——式(I)において、XがNR<sub>1</sub>であり、R<sub>5</sub>が水素原子又は低級アルキル基である化合物は、下記式(II)

【0039】

【化10】



【0042】(式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は前掲に同じものを意味する。)で表される化合物とを反応させることにより製造することができる。

【0043】式(II)においてZで表される脱離原子又は脱離基とは、反応条件下に式(III)の化合物のNH部分の水素原子と共にHZの形で脱離し得る原子又は基を意味し、例えば塩素、臭素、ヨウ素のようなハロゲン原子、メタンスルホニルオキシのような低級アルキルスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシのようなトリハロゲンメタンスルホニルオキシ基、ペンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシのようなアリールスルホニルオキシ基が挙げられる。

【0044】式(II)で表される化合物と式(III)で表される化合物との反応は、常圧又は加圧下、溶媒の存在下又は適当な溶媒中で行われる。

【0045】溶媒の具体例としては、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンのようなケトン類、ジオキサン、ジブライムのようなエーテル類、エタノール、イソプロパノール、ブタノールのようなアルコール類、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドが挙げられる。本反応は塩基の存在下に行われるが好ましく、塩基の具体例としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリ、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのような炭酸水素アルカリ、トリエチルアミンのような第三アミンが挙げられるが、式(III)化合物の油溶性と兼ねることでもきる。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常約40〜約250℃で、好ましくは約100℃〜約170℃である。

【0046】原料化合物(II)は、例えば下記式(IV)

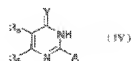
【化11】

【0047】(式中、Zは脱離原子又は脱離基を意味し、R<sub>5</sub>は水素原子又は低級アルキル基を意味し、R<sub>6</sub>及びAは前掲に同じものを意味する。)で表される化合物と下記式(III)

【0048】

【化11】

【化12】



【0048】(式中、Yは脱離原子又は脱離基を意味し、R<sub>5</sub>は水素原子又は低級アルキル基を意味し、R<sub>6</sub>及びAは前掲に同じものを意味する。)で表される化合物を常法に従って、ハロゲン化又はスルホニル化することにより製造することができる。

【0049】ハロゲン化は、例えば式(IV)の化合物とハロゲン化剤(例えば、ヨキシ塩化リン、三臭化リン)とを反応させることにより行われる。スルホニル化は、例えば式(IV)においてYが脱離原子である化合物とスルホニル化剤(例えば、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホン酸水物)とを反応させることにより行われる。

【0050】上記原料化合物(II)においてR<sub>5</sub>が1-イミダゾリル又は1-ピラゾリルである化合物は、4,6-ジハロゲンピリミジン誘導体と反応して4,6-ジハロゲンピリミジン誘導体を製造し、この4,6-ジハロゲンピリミジン誘導体とイミダゾール又はピラゾールを適当な塩基存在下に反応させることによっても合成することができる。具体例を後述例20〜22に示す。

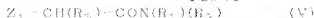
【0051】出発物質(IV)は市販されているか、或いは自採合知の方法、例えばJ. Am. Chem. Soc., 74, 842 (1952); Chem. Ber., 95, 937 (1962)及びJ. Org. Chem., 29, 2837 (1964), WO 96/03238 9号公報並びに後記参考例1に記載の方法又はこれらに準じた方法

により製造することができる。

【0052】本製法におけるもう一方の原料化合物である式(1b)の化合物は、自公知の方法、例えば特開平2-32058号公報並びにW/O96/32383号公報に記載の方法又はこれらに準じた方法により製造することができる。

【0053】製法(b)——式(1)において、XがOであり、R<sub>5</sub>が水素原子又は低級アルキル基である化合物は下記式(IVa)

【0054】



【0057】(式中、Z<sub>1</sub>はハロゲン原子を意味し、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>5</sub>は前項に同じものを意味する。)で表される化合物とを反応させることにより製造することができる。

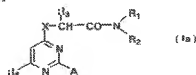
【0058】式(IVa)の化合物と式(V)の化合物との反応は、塩基の存在下、無溶媒下又は適当な溶媒中で常圧又は加圧下に行うことができる。使用する溶媒としては、例えばトルエン、キシレン、ジメチルエタノール、1,2-ジクロロエタン、アセトン、メチルエチルケトン、ジオキサン、ジブライム、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドが挙げられる。塩基としては水酸化ナトリウム、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムが挙げられる。反応温度は通常約-10℃〜約150℃で、好ましくは約10℃〜約70℃である。

【0059】式(V)の化合物は、自公知の方法、例えば特開平6-2644号公報並びにW/O96/32383号公報に記載の方法又はこれらに準じた方法により製造することができる。

【0060】製法(c)——式(1)において、R<sub>5</sub>がハロゲン原子である化合物は下記式(1a)

【0061】

【化15】

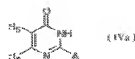


【0062】(式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、A及びXは前項に同じものを意味する。)で表される化合物をハロゲン化することにより製造することができる。

【0063】本反応におけるハロゲン化剤としては、N-ブロモコハク酸イミドのようなクロル化剤、臭素、N-ブロモコハク酸イミドのようなブロム化剤、ヨウ素、N-ヨードコハク酸イミドのようなヨード化剤が挙げられる。

【0064】溶媒の具体例としては、クロロホルム、塩化メタレンのようなハロゲン化炭化水素類、酢酸、塩酸、硫酸などの酸性的溶媒が挙げられる。反応温度は、

【化13】



【0055】(式中、R<sub>5</sub>は水素原子又は低級アルキル基を意味し、R<sub>1</sub>及びAは前項に同じものを意味する。)で表される化合物と下記式(V)

【0056】

【化14】

原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常約0℃〜約150℃で、好ましくは約20℃〜約100℃である。

【0065】式(1a)の化合物は本発明の化合物であり、製法(a)又は(b)により製造することができる。

【0066】前記各製法により得られる生成物は、クロマトグラフィー、再結晶、再沈殿等の常法により単離・精製することができる。前付塩を形成するに十分な塩基度を有する場合の式(1)の化合物は、常法に従って各種の酸と処理することにより前付塩に導くことができる。

【0067】式(1)の化合物の各種立体異性体は、クロマトグラフィー等の常法に従って分離・精製することができる。

【0068】以下に本発明の代表的化合物の試験結果を示し、本発明の化合物の薬理作用の特徴について説明する。

【0069】試験例1. 中枢型(ω<sub>1</sub>、ω<sub>2</sub>)及び末梢型(ω<sub>3</sub>)ベンゾジアゼピン受容体結合試験

【0070】BZω<sub>1</sub>及びω<sub>2</sub>受容体結合試験及び受容体膜標品の調製は、Stephens, D. N. の方法(J. Pharmacol. Exp. Ther., 253, 334-343 (1990)参照)に準拠し、BZω<sub>3</sub>受容体結合試験及び受容体膜標品の調製は、Schoemaker, H. の方法(J. Pharmacol. Exp. Ther., 225, 51-61 (1983)参照)に準拠して行った。

【0071】受容体膜標品は7〜8週齢のウィスター系雄性ラットの脳、腎臓又は腎臓からそれぞれ以下の操作により調製した。

【0072】小脳又は腎臓に20倍量の氷冷した緩衝液(50 mM トリス、クエン酸緩衝液、pH 7.1)を加えホモジナイズした後、45,000 gで15分間遠心した。得られた沈液を同様の操作により1回洗浄後、-60℃で24時間凍結保存した。凍結沈液を融解後、緩衝液で洗浄し、遠心して得られた沈液を結合試験用緩衝液(120 mM 塩化ナトリウム、5 mM 塩化カルシウム、2 mM 塩化カルシウム、1 mM 塩化マグネシウムを含む50 mM トリス-塩酸緩衝液、pH 7.4)に懸濁(1 g 組織湿重を40 ml)したものをBZω<sub>1</sub>又はω<sub>2</sub>受容体膜標品として結合試験に用いた。



方、容器に20倍容の水冷した結合試験用緩衝液I（100 mM塩化ナトリウムを含む50 mMリン酸ナトリウム-リン酸カリウム緩衝液、pH7.4）を加えてホモジナイズした後、4℃に置いたガーゼでろ過した溶液を40,000 ×で20分間遠心した。得られた残渣を緩衝液IIに懸濁（1g 組織湿重量、100 ml）したものをBZ $\omega_3$  受容体膜標品として結合試験に用いた。

【0073】標識リガンド及び非標識リガンドとして、BZ $\omega_1$  及び $\omega_2$  受容体結合試験には[<sup>3</sup>H]フルマゲニル（Ro 15-1788）（最終濃度 $\omega_1$  : 0.3 nM）（ $\omega_2$  : 1 nM）とフルニトラゼハム（最終濃度10  $\mu$ M）を、BZ $\omega_3$  受容体結合試験には[<sup>3</sup>H]-4'-アークロロジアゼハム；アークロロ-1, 3-ジヒドロ-1-メチル-5-（4'-アークロロフェニル）-2H-1, 4-ジアゼピン-2-オン（Ro 5-4864）（最終濃度0.5 nM）とシアゼハム（最終濃度100  $\mu$ M）をそれぞれ用いた。インキュベーション条件は、BZ $\omega_1$  及び $\omega_2$  受容体結合試験では室温で30分間、BZ $\omega_3$  受容体結合試験では0℃で150分間行な。なお、BZ $\omega_1$  及び $\omega_2$  受容体結合試験はビキュエクリン（bicuculline）最終濃度100  $\mu$ M存在下に行った。

【0074】受容体結合試験は以下の操作手順で行った。試験管に濃度既知の試験化合物、トリチウム標識リガンド、受容体膜標品及び結合試験用緩衝液I又はIIを加えて乾量1 mlの反応液とし、受容体膜標品の添加により反応を開始した。インキュベーション後、受容体に結合した標識リガンドをセルハバースター（ブランド社製、米国）を用い、ワットマンGF/Bグラスファイバーフィルターに吸引ろ過することで反応を停止した。直ちに、氷冷した緩衝液 $\omega_1$  及び $\omega_2$  では50 mMトリス・塩酸緩衝液（pH 7.7）； $\omega_3$  では緩衝液II）5 mlで3回洗浄した。放射活性はフィルターをバイアルに移し、液体シンチレーションカクテル（ACS-II、アマシヤム社製、米国）10 mlを加えて、一定時間安置した後、シンチレーションカウンターで測定した。特異的結合量（非特異的に測定した非標識リガンド存在下における非特異的結合量を総結合量から差し引くことにより求めた。なお、試験化合物が標識リガンドの特異的結合量を50%抑制する濃度（IC<sub>50</sub>値）はプロビット法で求めた。 $\omega_3$  受容体に対する結果を表すに示す。なお、試験した化合物の $\omega_1$  及び $\omega_2$  のIC<sub>50</sub>値はいずれも1000 nM以上であった。

【0075】

【表3】

# ベンゾジアゼピン受容体結合作用

試験化合物	$\omega_1$ IC <sub>50</sub> (nM)
2*	5、4
13	5、9
15	2、9
23	9、2
25	6、6
28	7、8

\* 実施例2の化合物を意味する（以下同じ）。

【0076】式（1）の化合物及びその変種は、神経系に与える副作用は、in vitro試験でBZ $\omega_3$  受容体に対して選択的かつ顕著な抑制性を示すので、不安関連疾患（神経症、心身症、その他の不安障害）、うつ病、てんかんなどの中枢性疾患、多発性硬化症などの免疫性神経疾患、狭心症、高血圧症などの循環器系疾患、あるいはリウマチなどの免疫性炎症疾患の治療薬及び予防薬として有用である。

【0077】本発明の化合物の投与経路としては、経口投与、経腸投与あるいは経腸内投与のいずれでもよい。投与量は、化合物の種類、投与回数、患者の症状・年齢等により異なるが、通常0.01〜5.0mg/kg/日、好ましくは0.03〜5mg/kg/日である。

【0078】本発明の化合物は通常、製剤用担体と混合して調製した製剤の形で投与される。製剤用担体としては、製剤分野において常用され、かつ本発明の化合物と反応しない物質が用いられる。具体的には、例えば乳糖、イモシトール、ブドウ糖、マンニトール、デキストラン、シクロデキストリン、ソルビトール、デンプン、部分アルファー化デンプン、白糖、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルデンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、イオン交換樹脂、メチルセルロース、ゼラチン、アラビガム、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、野苺無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、カルボキシビニルホリマー、硬化的デンプン、ソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセリン、脂肪酸グリセリンエステル、精製ラノリン、グリセロモノステアリン、ポリソルベート、マクロゴール、植物油、ワウ、プロピレングリコール、水、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（HCO）、塩化ナトリウム、水酸化ナトリウム、塩酸、リン酸、水素ナトリウム、リン酸、水素ナトリウム、クエン酸、グルタミン酸、ベン

ジアルコール、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル等が挙げられる。

【00879】剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、懸濁剤、坐剤、注射剤等が挙げられる。これらの製剤は常法に従って調製される。なお、液体製剤にあっては、用時、水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁する形であってもよい。また錠剤、顆粒剤は通常の方法でコーティングしてもよい。注射剤の場合には、本発明の化合物を水に溶解させて調製されるが、必要に応じて等張化剤や溶解補助剤を用いて溶解させてもよく、またpH調節剤、緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

【00880】これらの製剤は、本発明の化合物を0.01%以上、好ましくは0.1〜70%の割合で含有することができる。これらの製剤はまた、治療上有効な他の成分を含有しているもよい。

【00881】

【実施例】以下に参考例及び実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。化合物の同定は元素分析値、マススペクトル、IRスペクトル、NMRスペクトル等により行った。

【00882】また、以下の参考例及び実施例において、前記の簡略化のために次の略号を使用することもある。

【00883】〔再結晶溶媒〕

A：エタノール、

AN：アセトニトリル、

E：ジエチルエーテル、

HX：n-ヘキサン、

TP：イソプロパノール。

【00884】参考例 1—2 フェニル 6 (2-ビリジル)−4 (3H)−ビリミジンの製造

【00885】ナトリウムメトキシド 26 g及び無水エタノール 300 mlの混合物に、0〜5℃でベンズアミジン塩酸塩 25 gを加えた。これを室温で15分間攪拌した後、再び0〜5℃でピコリノール酢酸エチル 28 gをゆっくり滴下した。滴下終了後、徐々に温度を上げ12時間加熱還流した。反応混合物を水浴し、濃塩酸をpH4になるまで滴下した後、析出物をろ取し、水洗、次いでジエチルエーテルで洗浄した後、メタノール-水で洗浄して目的物 30 gを得た。融点 279〜280℃

【00886】参考例 2〜9—対応する原料化合物を用い、参考例1と同様に反応・処理し、化17で表される表1の化合物を得た。

【00887】

【化16】



【0088】

【表4】

参考例	R <sub>4</sub>	A	融点(℃)
2	2-ビリジル	Ph=4-CH <sub>3</sub>	>300
3	3-ビリジル	Ph=4-CH <sub>3</sub>	282-284
4	4-ビリジル	Ph=4-CH <sub>3</sub>	>300
5	3-フリル	Ph	264-267
6	2-フリル	Ph=4-CH <sub>3</sub>	282-295
7	2-フリル	4-ビリジル	267-268
8	2-チエニル	Ph	>300
9	2-チエニル	2-チエニル	>300

【00889】参考例 10—2 フェニル 6 (3-ビリジル)−4 (3H)−ビリミジンの製造

【00900】無水炭酸カリウム17.3 gを水170 mlに溶解し、室温でベンズアミジン塩酸塩 18 gを加えた。これを室温で15分間攪拌した後、室温でニコチン酸エチル 22 gをゆっくり滴下した。滴下終了後、室温で12時間攪拌した後、析出物をろ取し、水洗、次いでジエチルエーテルで洗浄した後、メタノール-水で洗浄して目的物12 gを得た。融点 254〜256℃

【00911】参考例 11. 4-クロロ-2-フェニル-6-(3-ビリジル)ビリミジンの製造

【00922】2 フェニル 6 (3-ビリジル) 4 (3H)−ビリミジン 6 g及びオキシ塩化リン 6.7 mlの混合物を75℃で5時間攪拌した。反応混合物を減圧で濃縮し、残留物をクロロホルムに溶解し、氷水を加えて攪拌した。水酸化ナトリウム(1 mol/l)水溶液で中和した後、クロロホルム層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残留物をエタノールから再結晶して目的物 4.3 gを得た。融点 129〜131℃

【00933】参考例 12〜19. 対応する原料化合物を用い、参考例11と同様に反応・処理し、化17で表される表5の化合物を得た。

【00941】

【化17】



【00951】

【表5】



6	Pr	Pr	2-ビリジル	H	136-137	IP
7	Me	Me	2-ビリジル	CF <sub>3</sub>	210-212	A
8	Pr	Pr	4-ビリジル	CF <sub>3</sub>	157-158	IP
9	H	Pr	4-ビリジル	CF <sub>3</sub>	215-217	IP
10	Me	Me	4-ビリジル	CF <sub>3</sub>	251-253	A
11	Me	Ph	2-フリル	H	147-149	IP
12	Et	Ph	2-フリル	H	157-159	IP
13	Pr	Pr	2-フリル	H	99-101	IP
14	Pr	Pr	2-フリル	CF <sub>3</sub>	117-119	HX-E

【0107】実施例 15～18——対応する原料化合物を用い、実施例1と同様に反応・処理し、以下の化合物を得た。

【0108】(実施例 15)——N-エチル-N-(5-メチル-3-イソキサゾリル)-2-(2-フェニル-6-(2-ビリジル)-4-ビリミジニルアミノ)アセトアミド；融点 139～142℃(アセトニトリルから再結晶)

【0109】(実施例 16)——2-(6-(2-フリル)-2-(4-ビリジル)-4-ビリミジニルアミノ)-N,N-ジプロピルアセトアミド・1.5水合物；融点 163～165℃(イソプロパノールから再結晶)

【0110】(実施例 17)——N-メチル-N-フェニル-2-(2,6-ジ-2-チエニル)-4-ビリミジニルアミノ)アセトアミド；融点 151～153℃(アセトニトリルから再結晶)

【0111】(実施例 18)——2-(6-(1-イミダゾリル)-5-メチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-ビリミジニルアミノ)-N,N-ジプロピルアセトアミド；融点 174～175℃(イソプロパノールから再結晶)

【0112】実施例 19——N-メチル-N-フェニル-2-(2-フェニル-6-(3-ビリジル)-4-ビリミジニルオキシ)アセトアミドの製造

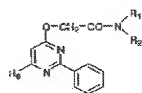
【0113】2-フェニル-6-(3-ビリジル)-4-ビリミジニル-1,3,5-及びジメチルホルムアミド 20 ml の混合物に 0～5℃で約 6% 水酸化ナトリウム(油状) 0.16 g を加え、室温で 1 時間攪拌後、0～5℃で 2-プロモ-N-メチル-N-フェニルアセトアミド 6.92 g を加え、室温で 1 時間、60℃で 1 時間攪拌した。反応混合物に水及びクロロホルムを加え、クロロホルム層を分離し、水洗した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで洗出・精製し、イソプロパノールから再結晶して目的物 1.0 g を得た。

融点 136～137℃

【0114】実施例 20～27——対応する原料化合物を用い、実施例19と同様に反応・処理し、化合物で表される表7の化合物を得た。

【0115】

【化19】



【0116】

【表7】

実施例	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>	融点(℃)	再結晶溶媒
20	Et	Ph	3-ビリジル	143-145	IP
21	Pr	Pr	3-ビリジル	98-100	IP
22	Me	Ph	2-ビリジル	195-197	AN
23	Me	Ph	2-フリル	151-153	IP
24	Et	Ph	2-フリル	161-163	IP
25	Pr	Pr	2-フリル	113-115	IP
26	Me	Ph	2-チエニル	122-124	IP
27	Et	Ph	2-チエニル	132-134	IP

【0117】実施例 28～29——対応する原料化合物を用い、実施例19と同様に反応・処理し、以下の化合物を得た。

【0118】(実施例 28)——2-(6-(2-フリル)-2-(4-ビリジル)-4-ビリミジニルオキシ)-N-メチル-N-フェニルアセトアミド；融点

15.5～15.7℃(イソプロパノールから再結晶)  
 【0119】(実施例 29)——N-メチル-N-フェニル-2-[(2, 6-ジ-2-チエニル)-4-ピリミジニルオキシ]アセトアミド：融点 135～137℃(イソプロパノールから再結晶)

【0120】製剤例 1——錠剤の製造——N-メチル-N-フェニル-2-[(2-フェニル-6-(3-ピリジル)-4-ヒリミジニルアミノ]アセトアミド(1g)、乳糖(84g)、トウモロコシデンプン(30g)、結晶セルロース(25g)、ヒドロキシプロピルセルロース(3g)、軽質無水ケイ酸(0.7g)、及びステアリン酸マグネシウム(1.3g)。

【0121】上記成分を常法により混合、造粒し、1錠あたり145mgで打錠、1000錠を製する。

【0122】製剤例 2——カプセル剤の製造——2-[(6-(2-フリル)-2-フェニル-4-ピリミジニル

ルアミノ)-N,N-ジプロピルアセトアミド(2g)、乳糖(105g)、トウモロコシデンプン(25g)、ヒドロキシプロピルセルロース(3.5g)、軽質無水ケイ酸(1.8g)、及びステアリン酸マグネシウム(2.7g)。

【0123】常法により、上記成分を混合造粒し、顆粒300mgをカプセルに充填し、1000カプセルを製する。

【0124】

【発明の効果】式(Ⅰ)で表される本発明の化合物は、末梢型β<sub>2</sub>受容体に対して選択的かつ顕著な親和性を示すので、不安関連疾患(神経症、心身症、その他の不安障害)、うつ病、てんかんなどの中枢性疾患、狭心症、高血圧症などの循環器系疾患の治療薬及び予防薬として有用である、また、式(Ⅰ)で表される本発明の化合物は、多発性硬化症などの免疫性神経疾患、あるいはリウマチなどの免疫性骨節疾患の治療薬及び予防薬として期待される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

A61P 25/24

43/00

C07D 403/04

405/04

405/14

409/04

409/14

413/14

識別符号

111

FI

A61P 25/24

43/00

C07D 403/04

405/04

405/14

409/04

409/14

413/14

(参考)

(72)発明者 岡 慎

大阪府茨木市高田町17番26号

ドクターズ(参考) 4C063 A401 A403 B401 B402 C429

CC51 CC75 CC72 BF12 D425

D029 E401

4C086 A401 A402 A403 G401 G402

GA04 GA07 GA08 GA09 MA01

MA04 NA14 ZA02 ZA05 ZA06

ZA12 ZA18 ZA36 ZA40 ZA42

ZB15